



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

산화란타넘 및 산화네오디뮴에 대한 흡입독성참고치 제안

- Suggested Inhalation Toxicity Reference Value for Lanthanum
Oxide and Neodymium Oxide -

연세대학교 보건대학원
산업환경보건학과 산업보건전공
박 찬 혁

산화란타넘 및 산화네오디뮴에 대한 흡입독성참고치 제안

- Suggested Inhalation Toxicity Reference Value for Lanthanum
Oxide and Neodymium Oxide -

지도 원 중 욱 교수

이 논문을 보건학 석사학위 논문으로 제출함

2019년 12월 일

연세대학교 보건대학원

산업환경보건학과 산업보건전공

박 찬 혁

박찬혁의 보건학 석사학위 논문을 인준함

심사위원 원종욱 

심사위원 김치년 

심사위원 정지연 

연세대학교 보건대학원

2019년 12월 일

감사의 말씀

이 논문이 나오기까지 수많은 분들의 도움을 받았기에 이 자리를 빌려 감사의 인사를 드리고자 합니다.

먼저 연구에 대한 아낌없는 지도를 해주신 원종욱 교수님께 깊은 감사의 뜻을 전합니다. 미흡한 부분이 많았음에도 넓은 마음으로 받아주시고 가르쳐주신 덕분에 제대로 된 논문작성을 이어 갈 수 있었습니다. 또한 연구주제와 함께 전체적인 연구방향에 큰 도움을 주신 김치년 교수님께 감사 인사드립니다. 교수님의 조언과 가르침으로 제 능력 이상의 결과물이 나올 수 있었습니다. 마지막으로 제 논문의 심사와 함께 산업보건의 큰 그림을 보게 해주신 정지연 교수님께 감사드립니다. 연구의 방향이 고민될 때마다 교수님 말씀 떠올리며 잘 잡아나가도록 하겠습니다.

이 연구가 보다 견고해질 수 있었던 건 초석을 놓아주신 산업안전보건연구원 선배님들의 노고 덕분이라 생각합니다. 앞으로의 연구에도 선배님의 노력에 누가 되지 않게 발전하는 모습 보이겠습니다.

끝으로 언제나 변함없이 저를 믿어준 가족에게 감사의 인사를 드립니다. 가족의 성원이 있었기에 중간에 멈추지 않고 잘 마칠 수 있었습니다.

제가 받은 많은 도움을 다른 이에게도 베풀 수 있도록 보다 나은 연구자가 되겠습니다. 정말 감사드립니다.

2019년 12월

박 찬 혁 올림

차 례

I. 서론	1
II. 연구 대상 및 방법	3
1. 연구대상	3
2. 연구 방법	3
가. 연구 절차	3
나. 독성종말점 선정 방법	5
다. 기존 방식(Conventional method)의 계산 방법	6
라. 불확실성 계수(Uncertainty Factor) 감소 방법 검토	7
III. 연구결과	9
1. 독성종말점 선정 결과	9
2. 기존 방식(Conventional method)의 계산 결과	10
3. RfC 개선을 위한 UF 감소 방법 검토 결과	13
가. RDDR 산출 결과	15
나. BMDL 산출 결과	19
4. 새로운 RfC 산출	22
5. 타 희토류와의 UF 비교	24
IV. 고찰	26
V. 결론	27
참고문헌	28
Appendix 1. MPPD Input Data	31
Appendix 2. BMD Data	35
영문초록	37

표 차 례

Table 1. Equations of POD_{adj} , POD_{HEC} , RDDR	8
Table 2. Histopathologic findings and Suggested LOAEL	9
Table 3. Calculation of RfC (US EPA), RfC_w (KOSHA)	11
Table 4. Calculation of DNEL(REACH TGD, ECETOC TRA) ·	12
Table 5. Comparison of UFs Used by Different Organizations ·	14
Table 6. RDDR Calculation	18
Table 7. BMD Model and BMDL of La_2O_3 , Nd_2O_3	19
Table 8. POD_{HEC} of La_2O_3 , Nd_2O_3	22
Table 9. Results of Modified RfC and Comparison of Conventional methods	23
Table 10. Uncertainty Factors of REEs from PPRTVs	25

그림 차례

Fig. 1 Research Procedure Flow Chart of This Study.	4
Fig. 2 Deposition of Lanthanum Oxide.	16
Fig. 3. Deposition of Neodymium Oxide	17
Fig. 4. Log-Logistic Model of Lanthanum Oxide	21
Fig. 5. Multistage Degree 1 Model of Neodymium Oxide	21

국 문 요 약

본 연구는 희토류 중 노출기준이 제정되지 않은 산화 란타넘(Lanthanum Oxide)과 산화 네오디뮴(Neodymium Oxide)에 대해 흡입독성참고치(Reference Concentration, RfC)를 제안하고자 하였다.

RfC 제안을 위해 Sprague-Dawley(SD) Rat를 이용한 28일 산화란타넘 및 산화네오디뮴 흡입독성시험을 RfC산출 자료로 선정하였고, 흡입독성시험의 결과로 LOAEL 0.5 mg/m³이 제안되었다.

처음에는 Lowest Observed Adverse Effect Level(LOAEL)을 시작값(Point of Departure, POD)으로 하여 한국산업안전보건공단, 미국 환경보호청(Environmental Protection Agency, US EPA), REACH(Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Materials), ECETOC TRA(European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Materials Target Risk Assessment) 총 네 기관의 독성참고치 산출방식을 가지고 계산하였다.

위 기관들이 제안하는 방식으로 계산한 결과 한국산업안전보건공단의 RfCw(RfC for workers)는 0.139 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, REACH TGD(Technical Guidance Document)의 DNEL(Derived No Effect Level)은 0.465 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, ECETOC TRA의 DNEL은 0.775 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 의 결과가 산출되었다. 다만, US EPA의 RfC 산출 방식의 경우 불확실성 계수(Uncertainty Factor, UF)가 최대 기준인 3,000을 초과하여 RfC의 신뢰성이 떨어지기에 이를 수정하여 신뢰할만한 RfC를 제안하고자 하였고, 이에 UF를 낮춰 신뢰성을 확보하고자 세 가지 방법을 적용하였다.

첫 번째는 RDDR(Regional Deposited Dose Ratio) 산출로 시작값을 재환산하여 보다 적절한 수치로 인체에 적용하는 방법.

두 번째는 폐 내 화학물질의 침착률을 계산한 독성동태학으로 중간 차이에 의한 UF를 감소시키는 방법.

세 번째는 기존 시작값인 LOAEL대신 Benchmark dose lower bound confidence limit(BMDL)을 제시하여 LOAEL 적용에 대한 불확실성을 감소시키는 방법이다.

위 세 가지 방법의 적용 결과 산화란타넘의 RDDR과 BMDL은 0.474, 0.073 mg/m³, 산화네오디뮴의 RDDR과 BMDL은 0.682, 0.269 mg/m³으로 계산되었고, 새롭게 RfC를 계산한 결과 산화란타넘은 0.288 µg/m³, 산화네오디뮴은 1.529 µg/m³로 산출되었다.

이 결과 산출에 이용된 UF를 PPRTVs에 제시된 타 희토류의 UF 값을 비교하였으며, 비교결과 PPRTVs에 적용된 UF범위는 300~10,000이고, 산화란타넘과 산화네오디뮴의 UF는 90인 것을 알 수 있었다.

핵심어: RfC, BMD, MPPD, Uncertainty Factor, Lanthanum oxide, Neodymium Oxide

I. 서 론

희토류 원소는 원자번호 57~71번까지 란타계(La)의 15개 원소이며, ‘자연계에서 매우 드물게 존재하는 금속 원소’라는 의미이다.

희토류는 20세기 초반까지 원소 간 분리가 어려워 희토류의 사용량이 높지 않았지만 현재는 전기영동 및 화학적 방법 등 기술의 발달로 단일 금속 추출이 가능해지면서 사용량이 점차 증가하고 있다(Raymond and David, 2015).

란타넘(Lanthanum)의 경우 하이브리드 엔진, 금속 합금, 촉매, 형광체, 탄소 아크 램프 및 담배 라이터 부식물에 사용되며, 연간 란타넘의 생산량은 전 세계적으로 약 12,500톤, 국내 사용량은 약 1,481톤으로 추정된다(김강윤, 박만철, 2013; Haque et al., 2014).

네오디뮴(Neodymium)의 경우에는 영구 자석(Nd-Fe-B), 오디오 시스템, 하이브리드 엔진, 헤드폰, 촉매, 풍력 터빈 및 하드 드라이브에 사용되며, 국내 사용량은 약 3톤, 제조 및 수입량은 약 6톤으로 조사되었다(김강윤, 박만철, 2013; Haque et al., 2014).

이처럼 4차 산업을 맞아 희토류의 사용량이 증가할 것으로 예상되지만, 현재 국내 및 국외의 노출기준 제정 현황은 미미한 실정이다. 국내에는 희토류 중 이트륨(Yttrium)에 대한 노출기준만이 제정되어 있으며 미국 산업안전보건연구원(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)의 TWA(Time Weighted Average), 러시아의 OEL(Occupational Exposure Limit)에서도 각각 이트륨(Yttrium) 화합물과 산화세륨(Cerium Oxide)에 대한 노출기준만 제정되어 있다(Rim, Koo, and Park, 2013).

Shin SH 등(2017) 및 Kim YS 등(2017)의 랫드를 이용한 나노 크기의 산화 란타넘과 산화 네오디뮴의 28일 흡입독성시험 결과에 따르면 두 물질 모두 0.5 mg/m³ 이상에서 폐포단백증과 폐포 대식세포의 응집이 관찰된 것으로 미루어보아 인체에도 이 두 물질이 악영향을 끼칠 수 있다고 추측된다.

새로운 물질에 대한 노출기준 제정을 위해서는 해당 물질에 대한 독성효과 및

용량-반응 관계가 선행되어야 하며, 본 연구에서는 아직 노출기준이 제정되지 않은 산화란타넘과 산화네오디뮴에 대한 RfC를 제안함으로써 용량-반응 관계를 설정하고, 이 물질을 사용하는 사업장으로 하여금 선제적 예방조치와 함께 추후 노출기준 제정에 필요한 기초자료를 제공하고자 한다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구를 위한 물질 선정은 다음과 같은 3가지 기준을 마련하여 정하였다. 첫째, 노출경로는 흡입이어야 하며, 둘째, 입자 크기는 대상 물질이 폐 영역까지 영향을 미칠 수 있는 크기로 수행된 시험으로, 설정농도에서 해당 물질에 의한 병변이 나타나야 하며, 시험책임자에 의한 독성종말점이 제시된 물질을 기준으로 하였다.

산화란타넘 및 산화네오디뮴 및 그 배경자료는 위 3가지 기준을 모두 만족하였으며, 이 자료를 통해 RfC 산출 연구를 진행하였다

2. 연구 방법

가. 연구 절차

본 연구는 Figure. 1과 같이 총 6단계의 진행과정으로 설명된다. 1단계는 독성 자료를 통해 RfC를 산출 할 수 있는 독성종말점(LOAEL 등)을 확보한다. 2단계는 각 기관들에서 제시하고 있는 비발암물질 평가 방식(RfCw, DNEL 등)으로 참고치를 산출하고, 3단계와 4단계에서 외삽에 있어 불확실성을 낮추어 신뢰성을 확보하여 수정된 비발암물질 참고치를 제시하고자 한다. 5단계에서는 US EPA의 PPR TVs(Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Superfund)에서 다른 희토류의 UF를 본 연구 RfC의 UF와 비교하여 UF의 적용이 타당했는지 비교하는 순서로 진행하였다.

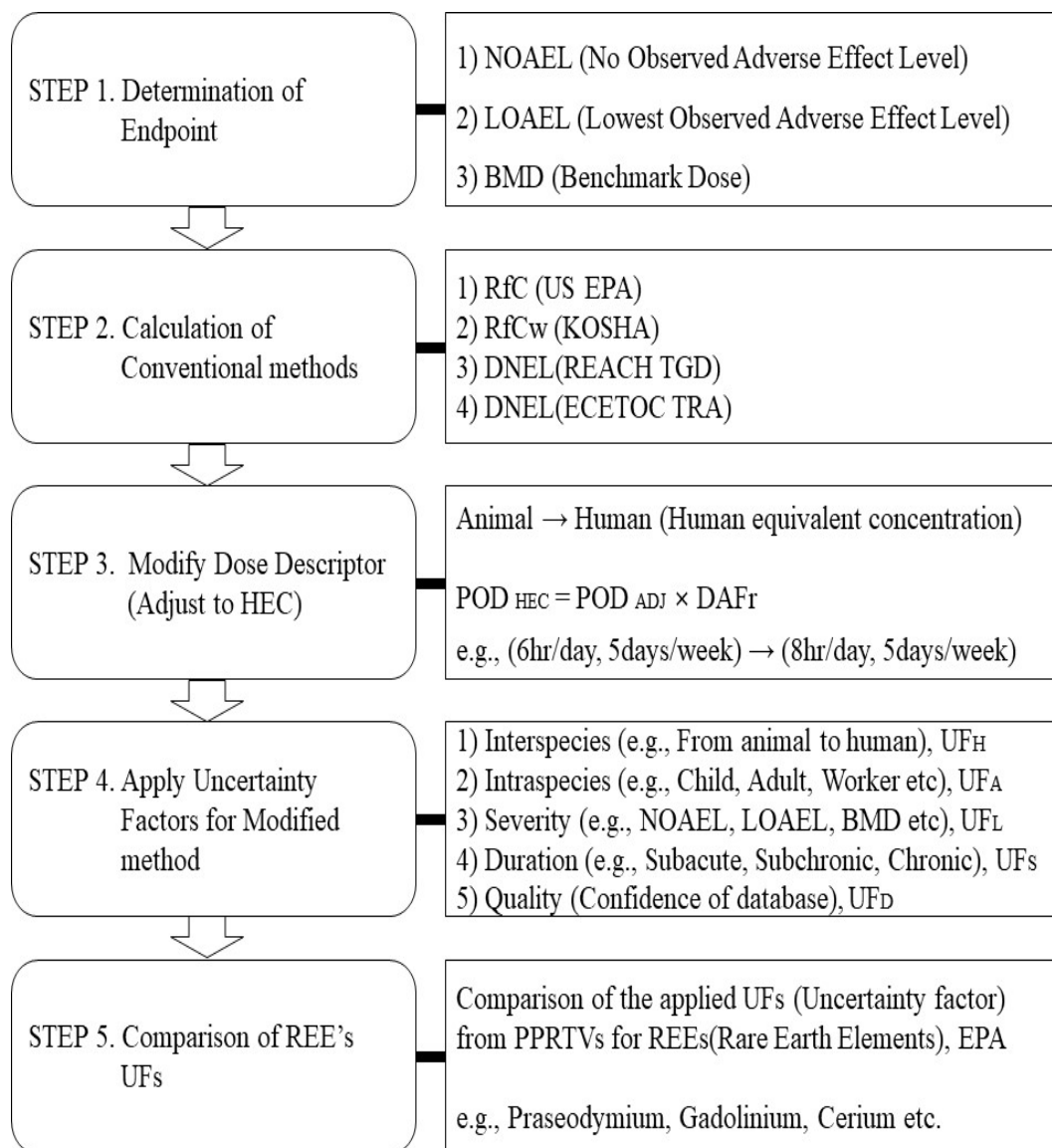


Fig. 1 Research Procedure Flow Chart of This Study.

나. 독성종말점 선정 방법

산화란타넘과 산화네오디뮴의 독성종말점은 모두 수컷 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 나노크기 물질의 28일 반복흡입독성시험 결과 자료(Shin SH et al. 2017; Kim YS et al. 2017)를 기반으로 하여 선정하였으며, Shin SH 등(2017) 및 Kim Y S 등(2017)이 노출시험에 대하여 정한 세부조건은 다음과 같다.

첫째, 산화란타넘과 산화네오디뮴의 설정농도는 저농도 $0.5\text{mg}/\text{m}^3$, 중농도 $2.5\text{mg}/\text{m}^3$, 고농도 $10.0\text{mg}/\text{m}^3$ 이며, 둘째, 두 시험 모두 실험동물은 Sprague-Dawley 랫드로 군당 7~8마리, 셋째, 기간은 하루 6시간, 주 5일, 4주 동안 비부노출 흡입독성시험으로 진행되었다.

위 시험결과에 대한 조직병리학적 증상과 함께 시험책임자가 제시한 독성종말점을 확인하고 독성참고치 산정에 반영하였다.

다. 기존 방식(Conventional methods)의 계산 방법

US EPA (1994)에 따르면 RfC는 비발암성 독성에 대한 유해한 영향이 나타나지 않을 흡입노출농도이며, 한국산업안전보건공단에서는 US EPA와 유럽화학물질청(European Materials Agency, ECHA), 일본 후생노동성에서의 자료를 참고하여 노동자 흡입 노출에 적용 가능한 표준안을 ‘화학물질의 유해성·위험성 평가지침’(한국산업안전보건공단 GUIDE(W-6-2011))에 RfCw로 제시하였다(이경화 등, 2018).

DNEL은 임계효과(threshold effects)에 대한 안전한 노출수준으로 정의(ECETOC, 2010)되며, 유럽(EU)의 화학물질 관리 제도인 REACH의 TGD와 REACH에 대응하기 위해 개발된 ECETOC TRA프로그램 상에서의 산정방법을 이용하여 산화란타넘과 산화네오디뮴의 DNEL을 산출하였다.

라. 불확실성 계수(Uncertainty Fator) 감소 방법 검토

위 기존 방식 중 RfCw 및 DNEL의 산출방식은 UF에 대한 기술자의 주관적 판단의 개입이 적은 방식이라 할 수 있다.

이는 각 조건(중, 기간 등)에 부합하는 UF를 적용하면 독성참고치가 산출되는 편리함이 장점이지만, 동물실험의 결과로 제안된 독성중말점에 따라 용량-반응 모델이 달라질 수 있는 단점이 있으며, 노출 물질과 그로 인한 병변정도가 다르다 하더라도 설정농도, 중, 기간, 노출방법이 일치할 경우 서로 똑같은 독성참고치를 산출한다는 점 또한 단점이 될 수 있다.

위 단점을 보완하고자 다음과 같이 세 가지 방식을 적용하였다. 첫 번째는 (표 1)과 같이 RDDR 산출로 시작값을 재환산하여 보다 적절한 수치로 인체에 적용하는 방법이다(TCEQ, 2015).

두 번째는 폐 내 화학물질의 침착률을 계산한 독성동태학으로 중 간 차이에 의한 UF를 감소시키는 방법이며, 이는 첫 번째 방법인 RDDR 산출과 연계된다(TCEQ, 2015).

세 번째는 기존 시작값인 LOAEL대신 BMDL을 제시하여 LOAEL 적용에 대한 불확실성을 감소시키는 방법이다(TCEQ, 2015).

Table 1. Equations of POD_{adj} , POD_{HEC} , $RDDR$

$$POD_{adj} = POD \times \left(\frac{6hr}{8hr}\right) \times \left(\frac{5days}{5days}\right)$$

$$POD_{HEC} = POD_{adj} \times DAF (= RDDR, \text{The regional deposited dose ratio})$$

$$RDDR = (VE_{RAT} \div VE_{HUM}) \times (DF_{RAT} \div DF_{HUM}) \times (NF_{HUM} \div NF_{RAT})$$

- DAF : Dosimetric adjustment factor
- VE : The rat and human ventilation rate (mL/minute)
- DF : The particle size-specific deposition fraction
- NF : A normalizing factor is the surface area of the respiratory tract target tissue

Ⅲ. 연구결과

1. 독성종말점 선정 결과

Shin SH 등(2017) 및 Kim YS 등(2017)은 산화란타넘 및 산화네오디뮴 흡입독성 시험 결과를 (표 2)과 같은 의견을 내었으며, 두 물질 모두 저농도인 0.5mg/m³부터 폐에 영향을 유해한 영향이 있으므로 RfC를 위한 시작값은 LOAEL 0.5mg/m³로 설정하였다.

Table 2. Histopathologic findings and Suggested LOAEL

Material	Histopathologic findings	Endpoint (LOAEL)
Lanthanum Oxide (La ₂ O ₃)	<ul style="list-style-type: none"> - Alveolar proteinosis - Chronic alveolar inflammation - a significant increase of WBCs, neutrophils, lymphocytes, and monocytes in hematology tests was observed 	0.5mg/m ³
Neodymium Oxide (Nd ₂ O ₃)	<ul style="list-style-type: none"> - Alveolar proteinosis - Hyperplasia/hypertrophy, alveolar type II cells - Aggregation, alveolar macrophages - Infiltration, inflammatory cells, alveolar/perivascular - Aggregation, macrophage(Lymph node, hilar) 	

2. 기존 방식(Conventional methods)의 계산 결과

(표 3)에는 RfC(US EPA), RfCw(한국산업안전보건공단)의 산출결과, (표 4)에는 DNEL(REACH TGD, ECETOC TRA)에 산출결과를 제시하였다. 다만, US EPA(2002)의 RfC에서는 흡입에 대한 불확실성 계수(UF)를 최대 3,000으로 정하고 있으나, 산화란타넘과 산화네오디뮴의 흡입독성시험은 기간이 비교적 짧고(4주), 독성종말점이 LOAEL이기에 총 UF가 3,000을 넘어 신뢰할 만한 RfC가 산출되지 않았다.

Table 3. Calculation of RfC(US EPA), RfCw(KOSHA)

Step		Lanthanum Oxide (La_2O_3) Neodymium Oxide (Nd_2O_3)	
POD	LOAEL	0.5 mg/m ³	
	(Rat, Inhalation)	6hr/day, 5days/week, 4weeks	
Quantitative correction	Guidance	RfCw (KOSHA)	RfC (US EPA)
	Dose scaling (Mouse:7, Rat:4, Hamster:5, Guinea pig:3, Rabbit:2.4, Monkey:2, Dog: 1.4)	4	-
	Time correction	$\frac{6}{8} \times \frac{5}{5} \times \frac{0.83}{1.25} = 0.5$	$\frac{6}{8} \times \frac{5}{5} = 0.75$
	Human Equivalent Concentration (Extrathoracic region: 0.14 Tracheobronchial: 1.5 Whole body, Particle 1.0)	1	-
	Interspecies	3	10
	Intraspecies	5	10
	Duration	≥ 4 weeks: 6 ≥ 13 weeks: 2 ≥ 6 months: 1	≤ 10
Uncertain correction	Severity	NOAEL, BMD: 1 LOAEL: 5	1 10
	Quality	1	1(≤ 10)
	Result ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.139	Inappropriate (\because UFs $\geq 3,000$)

Table 4. Calculation of DNEL(REACH TGD, ECETOC TRA)

Step		Lanthanum Oxide (La ₂ O ₃) Neodymium Oxide (Nd ₂ O ₃)		
POD	LOAEL (Rat, Inhalation)	0.5 mg/m ³ 6hr/day, 5days/week, 4weeks		
	Guidance	REACH TGD	ECETOC TRA	
Quantitative correction	ABS, animal/ABS,human (inh-inh:1 / oral-inh:0.5)	1		
	Respiratory Volume Ratio (Standard: 6.7m ³ /Worker: 10m ³)	6.7/10 = 0.67		
	Time correction	6/8 × 5/5 × 0.83/1.25 = 0.5		
	Human Equivalent Concentration (Extrathoracic region: 0.14 Tracheobronchial: 1.5 Whole body, Particle 1.0)	1		
	Route-to-route extrapolation	1	No Proposal	
Uncertain correction	Interspecies (Rat → Humans)	4	4	
	Intraspecies (Worker)	5	3	
	Duration	subacute to subchronic	3	3
		subchronic to chronic	2	2
		subacute to chronic	6	6
	Dose- response	Reliability of dose response	3	3
	Quality		1	1
Result (μg/m ³)		0.465	0.775	

3. RfC 개선을 위한 UF 감소 방법 검토 결과

위의 RfC, RfCw 및 DNEL의 결과 산출과정을 보면 두 물질의 시작값(LOAEL 0.5 mg/m^3), 시험에 쓰인 중, 노출방법(흡입), 노출기간(28일) 등 물질을 제외하고 흡입독성시험 조건이 서로 일치하기 때문에 결과 독성참고치가 같은 것을 볼 수 있다.

하지만 실험동물이 각 시험물질에 따라 보인 증상(병변, 몸무게의 변화 등)과 폐에서의 물질의 제거율과 침착률은 서로 다르기 때문에 이 두 부분을 반영하여 독성참고치의 신뢰성을 높여야 한다.

TCEQ(2015)에 따르면 중 간 차이, 중 내 차이 등 각 UF에 대한 설명이 가능하다면 기본값 외의 수치를 사용할 수 있으며, 중 간 차이 및 중 내 차이에 대한 UF를 (표 5)와 같이 독성동태학과 독성동역학 각각 반씩 나누는 것을 권장하고 있다.

위 내용에 대한 세부적인 UF 감소 방안으로는 1) MMAD와 GSD, Ventilation rate, Deposition Fraction, Normalizing factor를 이용하여 산출한 RDDR을 통해 적절한 시작값을 제시, 2) UF 감소를 위해 RDDR 산출과정에 포함된 폐 내 화학물질의 침착률을 통한 독성동태학적 요소를 확인하며, 3) 조직병리학적 소견을 통한 BMDL 계산으로, 산출된 BMDL은 수학적 모델에 따른 값이기에 LOAEL의 대체 독성종말점으로 적용하였다.

Table 5. Comparison of UFs Used by Different Organizations

Uncertainty Factor (UF)		Abbreviation	TCEQ	EPA	OEHHA *
Interspecies	From animal to human	UF _H	≤ 10	≤ 10	≤ 100
	Toxicokinetics	UF _{H-k}	3	3	1, 3, or 10
	Toxicodynamics	UF _{H-d}	3	3	1, 3, or 10
Intraspecies	Child, Adult, Worker	UF _A	≤ 10	≤ 10	≤ 10
	Toxicokinetics	UF _{A-k}	3	3	1, 2, or 3
	Toxicodynamics	UF _{A-d}	3	3	1, 2, or 3
Severity	N(L)OAEL, BMD	UF _L	≤ 10	≤ 10	≤ 10
	LOAEL	UF _{L-L}	6~10	10	10
	NOAEL, BMD(L)	UF _{L-N,B}	2~3	1	1
Duration	Subacute, (Sub)chronic,	UF _S			
	≥ 4 weeks	UF _{S-4w}	≤ 10	≤ 10	1, 3, or 10
	≥ 13 weeks	UF _{S-13w}			
Quality	Confidence of database	UF _D	≤ 10	≤ 10	1 or 3
Modifying factor		UF _M	N/A	≤ 10	1 to 10

* Office of Environmental Health Hazard Assessment, OEHHA

가. RDDR 산출 결과

에어로졸을 이용한 흡입노출시험에서 동물에게 흡입된 물질은 모두 체내로 흡수되는 것이 아니라 일부는 체외로 제거되고 일부는 체내에 유지되고 있다. RDDR은 그러한 침적양의 비율을 말하는 것이며, Applied Research Associates, Inc.(ARA)에서 제공하는 다중 경로 입자 선량 측정 모델(Multiple-Path Particle Dosimetry Model, Ver. 3.04, MPPD) 프로그램으로 이 비율을 계산 할 수 있다.

기존에는 US EPA에서 제공하는 RDDR 프로그램을 사용하였으나 RDDR 프로그램은 입자의 제거율과 침착률을 제공하지 않아 점차 MPPD 프로그램으로 대체되고 있다(Kuempel et al., 2015).

물질의 침착률(Figure. 2, Figure. 3)과 RDDR 산출결과(표 6)는 MPPD를 이용하여 계산되었다. 이를 위한 Input data는 Appendix에 ① Airway Morphometry, ② Inhalant Properties, ③ Exposure Condition, ④ Deposition/Clearance 순으로 기재하였고, 계산에 의한 체내의 물질 분포상태는 ⑤ Deposition Fraction visualization에서 확인할 수 있다.

Deposition of Lanthanum Oxide(La_2O_3)

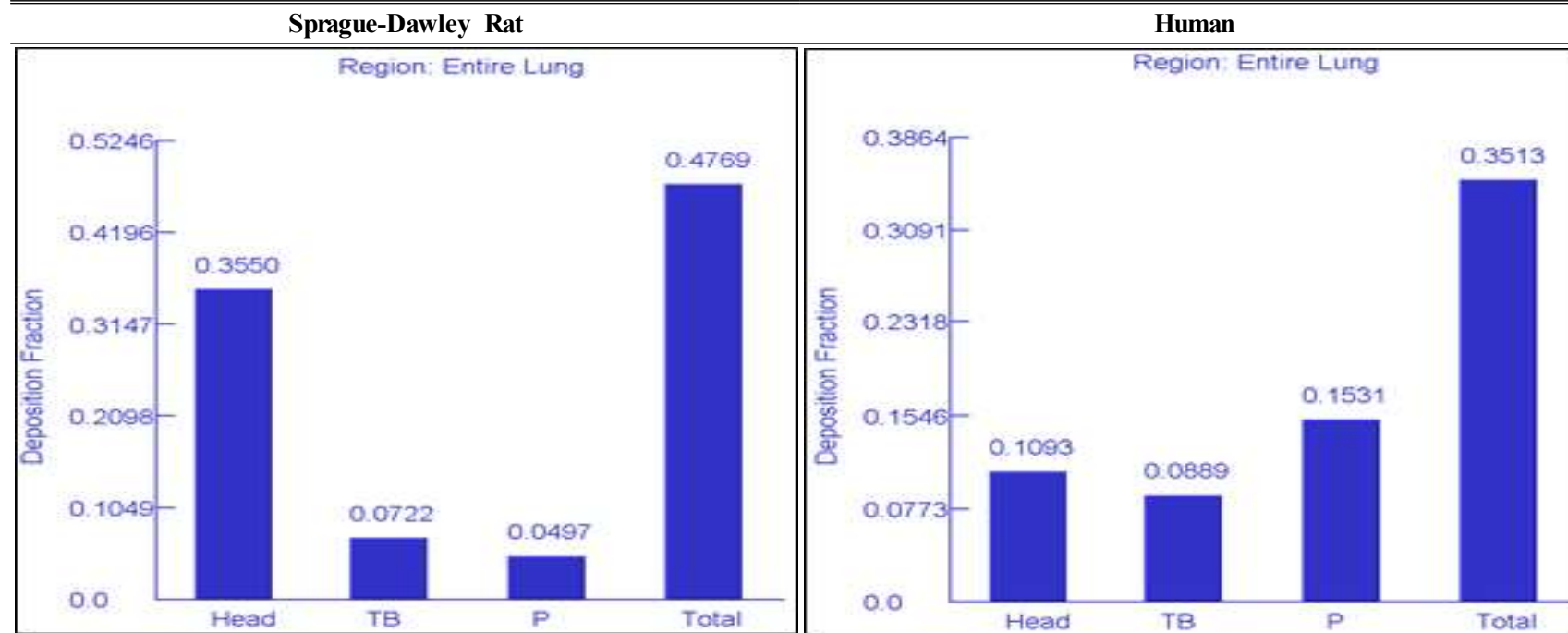


Fig. 2 Deposition of Lanthanum Oxide.

Deposition of Neodymium Oxide(Nd_2O_3)

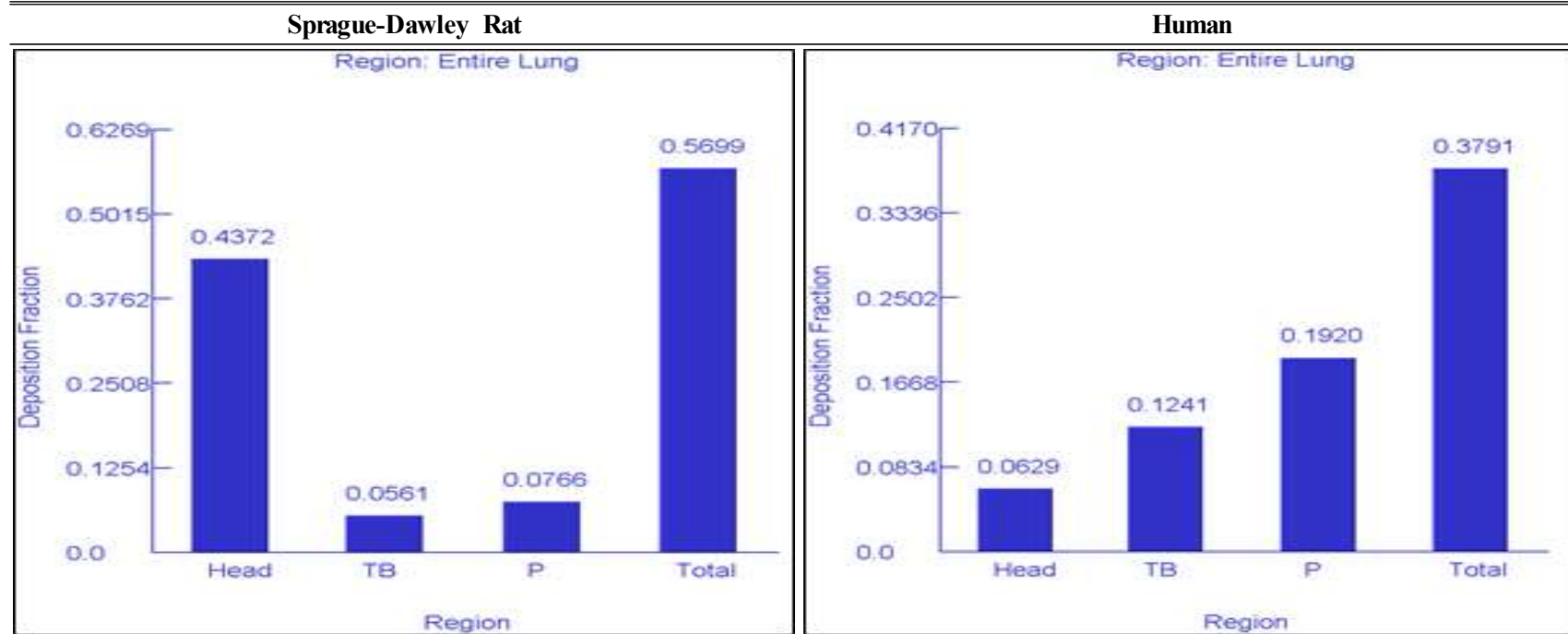


Fig. 3 Deposition of Neodymium Oxide.

Table 6. RDDR Calculation

Material	Species	Body weight(g)	MMAD GSD	Ventilation (VE)* (L/min)	Deposition Fraction (DF)	Normalizing factor (NF)	Regional deposited dose ratio (RDDR)(=DAF)
					Deposition at pulmonary from MPPD	Surface areas for the pulmonary (m ²)	RDDR of particles for respiratory tract region
Lanthanum Oxide (La ₂ O ₃)	SD RAT	409.6±23.57	0.54μm 2.00	0.1270 (EPA,1994)	0.0497	0.34 (Default) (EPA,1994)	0.474
	Human	70kg (Default) (EPA,1994)	-	13.8 (Default) (EPA,1994)	0.1531	54 (Default) (EPA,1994)	
Neodymium Oxide (Nd ₂ O ₃)	SD RAT	495.9±25.25	0.27μm 1.75	0.1486 (EPA,1994)	0.0766	0.34 (Default) (EPA,1994)	0.682
	Human	70kg (Default) (EPA,1994)	-	13.8 (Default) (EPA,1994)	0.1920	54 (Default) (EPA,1994)	

Ventilation values for minute volume (L/min): $\log(VE)=b_0+b_1\log(BW)$, $b_0 = -0.578$, $b_1 = 0.821$ for Rat (US EPA, 1994)

나. BMDL 산출 결과

BMD는 독성영향이 대조집단에 비해 5% 또는 10%와 같은 특정 증가분이 발생했을 때 이에 해당되는 노출량을 추정된 값을 말하며, BMDL이란 용량-반응 모델에서 추정된 기준용량의 신뢰구간의 하한 값을 말한다. (식품의약품안전처, 2011)

BMDL은 LOAEL, NOAEL과 상응하는 시작값으로 사용될 수 있다. 또한 LOAEL과 NOAEL은 용량-반응 모델의 형태를 직접적으로 고려하지 않으며, 동물시험에 사용된 용량과 그 범위에 따라 결정된다.

EFSA Scientific Committee(2017)에 의하면 BMD의 경우 수학적 모델에 기초한 확률론적 방안으로 이용 가능한 모든 용량-반응 모델 중 가장 부합하는 모델을 산출할 수 있기 때문에 BMD가 NOAEL보다 더 높은 수준의 신뢰성을 제공하는 것으로 나타났다.

본 연구에서는 프로그램(Benchmark Dose Tools Ver. 3.1.2, US EPA)을 이용하여 Benchmark Dose Technical Guidance(2012)에서 제시하는 우선순위 즉, 생물학적 또는 통계적으로 유의한 경향이 있는 자료($p\text{-value} < 0.05$ 또는 < 0.01) 및 조직병리학적 소견에서의 증상을 적용하였으며, 산출한 BMDL은 (표 7)에서 확인할 수 있다.

Table 7. BMD Model and BMDL of La_2O_3 , Nd_2O_3

Material	Group	Model Type	Model	BMD (mg/m ³)	BMDL (mg/m ³)
Lanthanum Oxide (La_2O_3)	Recovery	Alveolar Proteinosis	Log-Logistic	0.165	0.073
Neodymium Oxide (Nd_2O_3)	Recovery	Alveolar Proteinosis	Multistage Degree 1	0.482	0.269

BMD Tools의 Input Data는 실험결과의 연속적 자료(Continuous Data) 또는 이분적 자료(Dichotomous Data)이다. 조직병리학적 소견의 경우 순위척도(Ordinal scale)로 표시되어있어 이를 이분적 자료로 전환하여야 BMD Tools에 기입할 수 있었다. 이분적 자료로의 전환을 위해 산화란타넘의 폐포 단백질증은 marked 이상부터 병변으로 판단하였으며, 산화네오디뮴의 폐포 단백질증은 mild 이상을 병변으로 판단하였다.

그 결과 산화란타넘과 산화네오디뮴의 BMD는 0.165 mg/m^3 , 0.482 mg/m^3 이며, BMDL은 0.073 mg/m^3 , 0.269 mg/m^3 로 계산되었고, 모델은 Log-Logistic과 Multistage Degree 1에 부합하였다. (Figure. 4, Figure. 5)

시작값은 BMD와 BMDL 중 RFC를 보수적으로 구하고자 BMDL을 선택하였다. 기타 다른 변수에 의한 BMD Modeling 결과는 Appendix 2. BMD Data에 기재하였다.

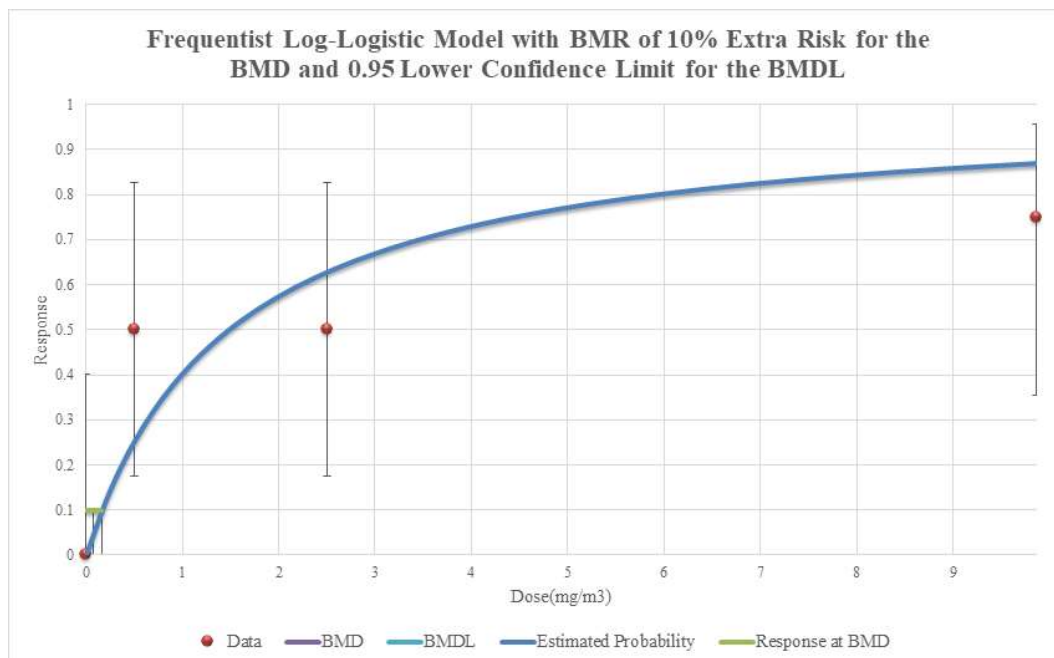


Fig. 4 Log-Logistic Model of Lanthanum Oxide.

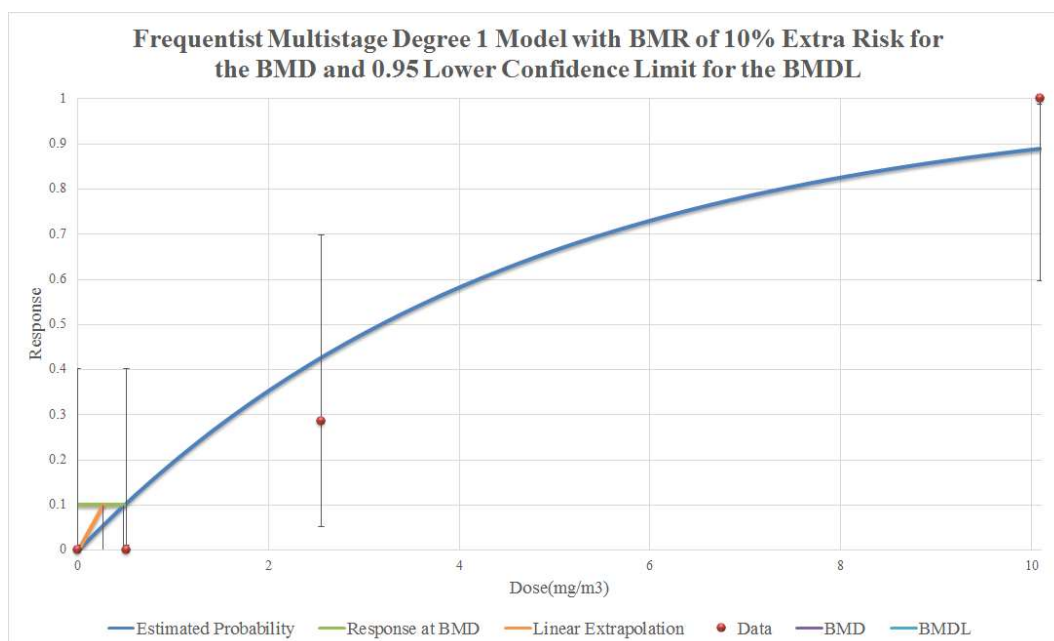


Fig. 5 Multistage Degree 1 Model of Neodymium Oxide.

4. 새로운 RfC 산출

앞서 제안했던 첫 번째 방법으로 (표 6)에서 구한 RDDR과 (표 7)에서의 BMDL을 시작값으로 하여 (표 8)에 대입하여 계산한 결과 산화란타넘의 POD_{HEC} 는 $25.95 \mu g/m^3$, 산화네오디뮴의 POD_{HEC} 는 $137.59 \mu g/m^3$ 로 산출되었다.

두 번째 방법, 폐 내 화학물질의 침착률을 계산한 독성동태학은 기존 시작값에 RDDR을 곱하여 HEC(Human Equivalent Concentration)화 시키는 과정으로 독성동태학적 차이를 설명할 수 있으며, 독성동태학에 해당하는 UF를 3에서 1로 감소시킬 수 있다(TCEQ, 2015).

세 번째 방법, BMDL 산출은 LOAEL사용에 의한 UF 10을 BMDL 1로 변경하였다.

POD_{HEC} 에 불확실성 계수(UF)를 반영한 결과 산화란타넘의 RfC는 $0.288 \mu g/m^3$, 산화네오디뮴의 RfC는 $1.529 \mu g/m^3$ 로 계산되었다.(표 9)

Table 8. POD_{HEC} of La_2O_3 , Nd_2O_3

Material	LOAEL (mg/m^3)	BMDL (=POD) (mg/m^3)	POD_{ADJ}^* (mg/m^3)	DAF (=RDDR)	POD_{HEC} ($\mu g/m^3$)
Lanthanum Oxide (La_2O_3)	0.5	0.073	0.055	0.474	25.95
Neodymium Oxide (Nd_2O_3)	0.5	0.269	0.202	0.682	137.59

* $POD_{ADJ} = BMDL * 6hr/8hr * 5days/5days$

Table 9. Results of Modified RfC and Comparison of Conventional methods

Step	Conventional methods (La ₂ O ₃ , Nd ₂ O ₃)				Modified RfC	
	RfCw	RfC	REACH TGD	ECETOC	La ₂ O ₃	Nd ₂ O ₃
LOAEL (Rat, Inhalation)	0.5 mg/m ³ 6hr/day, 5days/week, 4weeks					
POD ^{HEC} (μg/m ³)	62.5	375.0	167.5	167.5	25.95	137.59
Interspecies	3	10	4	4	3	3
Intraspecies	5	10	5	3	5	5
Duration ≥ 4weeks	6	≤10	6	6	6	6
Severity	NOAEL, BMD(L)	1	1	1	1	1
	LOAEL	5	10	3	3	-
Quality	1	1(≤10)	1	1	1	1
Result (μg/m ³)	0.139	Inappropriate (UFs≥3,000)	0.465	0.775	0.288	1.529

5. 타 희토류와의 UF 비교

US EPA(2005, 2009a, 2009b, 2009c, 2018a, 2018b, 2018c)에는 희토류 8종의 독성평가를 진행한 PPRTVs (Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Superfund)가 존재하며, 산화란타넘 및 산화네오디뮴과의 비교를 위해 PPRTVs에 기재된 희토류 8종에 적용된 불확실성 계수(UF)를 (표 10)과 같이 검토하였다.

총 UF는 산화란타넘 및 산화네오디뮴 모두 90이며, 희토류 8종의 총 UF는 300~10,000 으로 나타났다. 희토류 8종의 UF 중 Gadolinium과 Cerium, Lutetium에서의 중간 차이 UF는 3으로 본 시험과 마찬가지로 독성동태학에 대한 해석을 진행하였다. 다만, Gadolinium과 Lutetium은 경구독성시험으로 체중에 대한 보정을 통해 독성동태학을 해석하였고, Cerium은 흡입독성시험을 진행하였기에 본 시험과 마찬가지로 RDDR 계산을 통한 독성동태학 해석을 하였다.

Gadolinium, Cerium, Samarium Nitrate는 독성중말점을 LOAEL을 사용하여 UF 10, 나머지 물질은 NOAEL의 사용으로 UF 1을 적용하였으며, 본 시험은 LOAEL 대신 BMDL을 사용하여 UF 10에서 1로 불확실성을 감소시킬 수 있었다.

PPRTVs에 사용된 모든 희토류는 아만성(13주) 시험을 자료로 사용하여 기간에 대한 UF는 1, 종 내 차이에 의한 UF는 10을 적용하였다. 본 시험은 (표 3), (표 4)와 같이 한국산업안전보건공단, REACH TGD, ECETOC TRA의 28일(4주) 시험기간에 대한 UF 6을 반영하였다.

OEHHA(2008)에 따르면 인간의 종 내 변동성을 설명하기에 UF 10이 합리적이며, 10배의 인자가 민감한 하위 집단(85퍼센타일)을 보호할 것이라 한다. 만약 민간 집단(어린이, 노인 등)을 제외한 작업자만을 기준으로 한다면 종 내 차이에 의한 UF는 더 낮출 수 있을 것으로 기대되어 이 부분은 한국산업안전보건공단의 RfCw, REACH TGD의 DNEL 산출방식 UF 5로 설정하였다.

시험의 질에 대해서는 US EPA의 경우 기본적으로 10을 두고 있지만, 산화란타넘 및 산화네오디뮴의 경우 물질 발생 분석자료(농도, MMAD, GSD 등)와 병리학적 자료(일반증상관찰, 체중, 혈액학, 혈청 생화학, 장기무게, 기관기 폐포세척액, 현미경 관찰 사진 등)가 상세하게 첨부되어 있어 이에 대한 UF는 1로 설정하였다.

Table 10. Uncertainty Factors of REEs from PPRTVs

Uncertainty Factor (UF)		Abbrevia tion	PPRTVs(Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values) of REE(Rare Earth Elements)									
			Lanthanum oxide	Neodymium Oxide	praseo dymium	Gadolinium	Cerium	Samarium Chloride	Samarium Nitrate	Neodymium Chloride	Lanthanum	Lutetium
			1312-81-8	1313-97-9	10361-79-2	7440-54-2	7440-45-1	10361-82-7	10361-83-8	10024-93-8	7439-91-0	7439-94-3
Inter species	From animal to human	UF _H	10 → 3	10 → 3	10	3	3	10	10	10	10	3
	Toxicokinetics	UF _{H-k}	3 → 1	3 → 1	3	1	1	3	3	3	3	1
	Toxicodynamics	UF _{H-d}	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Intra species	Child, Adult, Worker	UF _A	10 → 5	10 → 5	10	10	10	10	10	10	10	10
	Toxicokinetics	UF _{A-k}			3	3	3	3	3	3	3	3
	Toxicodynamics	UF _{A-d}	5	5	3	3	3	3	3	3	3	3
Severity	N(L)OAEL, BMD	UF _L	10 → 1	10 → 1	1	10	10	1	10	1	1	1
	LOAEL	UF _{L-L}	10 → 0	10 → 0	-	10	10	-	10	-	-	-
	NOAEL, BMD(L)	UF _{L-N,B}	1	1	1	-	-	1	-	1	1	1
Duration	Subacute, (Sub)chronic,	UF _S	6	6	1	1	1	1	1	1	1	1
	≥ 4 weeks	UF _{S-4w}	6	6	-	-	-	-	-	-	-	-
	≥ 13 weeks	UF _{S-13w}	-	-	1	1	1	1	1	1	1	1
Quality	Confidence of database	UF _D	1	1	10	10	10	10	10	10	3	10
Total UF= UF _H × UF _A × UF _L × UF _S × UF _D			90	90	1,000	3,000	3,000	1,000	10,000	1,000	300	300

IV. 고 찰

본 연구에서는 4차 산업을 맞아 희토류의 수입량이 증가하고 있지만 노출기준이 제정되지 않은 산화란타넘과 산화네오디뮴에 대한 RfC를 제안하고자 하였다.

기존의 흡입독성 참고치 산출방식으로 계산한 결과 한국산업안전보건공단 RfC는 $0.139 \mu\text{g}/\text{m}^3$, REACH TGD DNEL은 $0.465 \mu\text{g}/\text{m}^3$, ECETOC TRA DNEL은 $0.775 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 로 산출되었으나, US EPA의 RfC 산출 방식의 경우 불확실성 계수(Uncertainty Factor, UF)가 최대 기준인 3,000을 초과하였다.

위의 기존 방식은 UF를 줄여 신뢰성을 확보하기보다 미리 정해진 조건에 따른 UF를 적용하여 산출하는 방식이고, 때문에 산화란타넘과 산화네오디뮴의 물질특성과 RDDR이 다름에도 똑같은 독성참고치가 산출되었다.

이에 본 시험은 독성참고치에 대한 신뢰성 확보를 위해 RDDR 계산을 통한 시작값 재환산 방법, 독성동태학적 요소 반영으로 중간 차이 UF 감소 방법, BMDL 산출로 독성종말점에 대한 UF 감소 방법을 진행하였다.

첫 번째로 RDDR을 반영한 시작값은 산화란타넘, 산화네오디뮴 각각 $25.95 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $137.59 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 로 산출되었으며, 두 번째로 폐 내 화학물질의 침착률을 계산한 독성동태학으로 중간 차이 UF를 10에서 3으로 감소시켰다. 세 번째로 LOAEL $0.5 \text{ mg}/\text{m}^3$ 대신 산화란타넘 BMDL $0.073 \text{ mg}/\text{m}^3$, 산화네오디뮴 BMDL $0.269 \text{ mg}/\text{m}^3$ 계산으로 독성종말점 UF 10을 1로 감소시킬 수 있었다.

결과적으로 산화란타넘의 RfC는 $0.288 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 산화네오디뮴의 RfC는 $1.529 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 가 제안되며, 이 두 물질의 UF는 90으로 설정되었다.

US EPA의 희토류 8종에 대하여 독성평가를 진행한 PPRTVs와 UF를 각각 비교하였을 때, 공통적으로 중간 및 종 내 다양성에 대한 독성동역학의 UF가 존재하였고, 종 내 차이에 대한 UF 모두 10을 적용하였다.

독성동역학은 독성물질에 의한 조직 또는 기관의 독성 효과 및 분자적 기전과 상호작용에 대한 연구와 인구집단 내 차이(나이, 성별 등)에 대한 독성동태학 연구 또한 추후 노출기준 제정을 위해 심도있게 진행되어야 할 것이다.

V. 결 론

본 연구에서 희토류 중 노출기준이 제정되지 않은 산화란타넘과 산화네오디뮴에 대해 RfC를 제안하였다. 참고치 제안을 위해 UF 감소 과정을 실시한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 기존의 흡입독성 참고치 산출방식으로 계산한 결과 한국산업안전보건공단 RfC w는 $0.139 \mu\text{g}/\text{m}^3$, REACH TGD DNEL은 $0.465 \mu\text{g}/\text{m}^3$, ECETOC TRA DNEL은 $0.775 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 로 산출되었으며, US EPA RfC는 총 UF가 3,000을 초과하여 신뢰할 수 없었다.
2. 신뢰성 있는 RfC 산출(총 UF 3,000이하)을 위해 세 가지 방법을 적용하였으며, 첫 번째, RDDR 방법으로 시작값을 산화란타넘은 $25.95 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 산화네오디뮴은 $137.59 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 을 산출하였다. 두 번째는 폐 내 화학물질의 침착률을 계산한 독성동태학으로 MPPD 프로그램을 이용하여 중 간 차이에 대한 UF를 10에서 3으로 감소시켰다. 세 번째는 BMD Tools 프로그램을 이용하여 BMDL 산화란타넘 $0.073 \text{ mg}/\text{m}^3$, 산화네오디뮴 $0.269 \text{ mg}/\text{m}^3$ 을 산출하였다.
3. 위 산출값과 UF를 적용하여 RfC 계산결과 산화란타넘은 $0.288 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 산화네오디뮴은 $1.529 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 로 산출되었다.
4. 위 값으로 RfC 계산결과 산화란타넘은 $0.288 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 산화네오디뮴은 $1.529 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 로 산출되었다.
5. US EPA에서 시행한 희토류 8종에 대한 PPRTVs 의 UF 비교 결과 산화란타넘과 산화네오디뮴에 대한 총 UF는 90이었으며, 희토류 10종에 대해 독성동역학적 규명과 중 간 차이에 의한 독성동태학적 연구가 되어있지 않아 추후 관련된 심화연구가 요구되었다.

참고문헌

김강윤, 박만철. 2013. 희소금속류의 유해성 평가 대상물질 선정에 관한 연구. 한국산업안전보건공단, 산업안전보건연구원 2013년 연구보고서.

위해예방정책과. 위해분석 용어 해설집 제2판, 식품의약품안전처, 2011

이경화, 최한영, 김치년, 노영만, 최희진, 박채리. 작업장에서 취급하는 CMR물질의 용량반응평가 방법 비교. 한국산업보건학회지 2018;28(1):51-60

European Food Safety Authority(EFSA). EFSA Scientific Committee, Hardy A, Benford D, Halldorsson T, Jeger MJ, Knutsen KH, More S, Mortensen A, Naegeli H, Noteborn H, Ockleford C, et al. 2017. Update: guidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA J. 15:4658.

European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. TR 110 : Guidance on Assessment Factors to Derive a DNEL, 2010

Haque, N.; Hughes, A.; Lim, S.; Vernon, C. Rare earth elements: Overview of mining, mineralogy, uses, sustainability and environmental impact. Resources 2014;3:614 - 635.

Kim YS, Lim CH, Shin SH, Kim JC. Twenty-eight-day repeated inhalation toxicity study of nano-sized neodymium oxide in male sprague-dawley rats. Toxicol Res 2017;33:239 - 53.

Kuempel ED , Sweeney LM , Morris JB , et al . Advances in inhalation dosimetry

models and methods for occupational risk assessment and exposure limit derivation. J Occup Environ Hyg 2015;12(S1):S18 - S40.

National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development. Provisional Peer Reviewed Toxicity Value for Cerium (CASRN 7440-45-1), U.S. Environmental Protection Agency, 2005

National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Stable (Nonradioactive) Praseodymium Chloride (CASRN 10361-79-2), U.S. Environmental Protection Agency, 2009a

National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Stable (Nonradioactive) Neodymium Chloride (CASRN 10024-93-8), U.S. Environmental Protection Agency, 2009b

National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Stable (Nonradioactive) Samarium Chloride (CASRN 10361-82-7) and Stable (Nonradioactive) Samarium Nitrate (CASRN 10361-83-8), U.S. Environmental Protection Agency, 2009c

National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Stable (Nonradioactive) Gadolinium (CASRN 7440-54-2) and Soluble Salts, U.S. Environmental Protection Agency, 2018a

National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Stable (Nonradioactive) Soluble Lutetium (CASRN 7439-94-3), U.S. Environmental Protection Agency, 2018b

National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Stable (Nonradioactive) Soluble Lanthanum (CASRN 7439-91-0), U.S. Environmental Protection Agency, 2018c

Raymond DH, David RJ. Rare Earth Metals. In: Raymond DH, Marie MB, Giffe TJ, editors. Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology. 6th ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2015.

Rim, K.T., Koo, K.H. and Park, J.S. Toxicological evaluations of rare earths and their health impacts to workers: a literature review. Saf Health Work. 2013;4:12 - 26.

Shin SH, Lim CH, Kim YS, Lee YH, Kim SH, Kim JC. Twenty-eight-day repeated inhalation toxicity study of nano-sized lanthanum oxide in male sprague-dawley rats. Environ Toxicol. 2017;32:1226 - 1240.

Toxicology Division. TCEQ Guidelines to Develop Toxicity Factors, Texas Commission on Environmental Quality, 2015

U.S. Environmental Protection Agency. Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry, 1994

U.S. Environmental Protection Agency. Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes Document, 2002

U.S. Environmental Protection Agency. Benchmark Dose Technical Guidance, 2012

Appendix 1. MPPD Input Data

① Airway Morphometry

Material	Species	Lung geometry	Body weight	FRC (functional residual capacity)	URT Volume (Upper Respiratory Tract)
Lanthanum oxide (La ₂ O ₃)	SD RAT	Symmetric Sprague Dawley	409.6g±23.57	4.14 mL	0.50 mL
	Human	Yeh-Schum SinglePath	70kg (Default) (EPA,1994)	3,300 mL (Default)	50 ml (Default)
Neodymium Oxide (Nd ₂ O ₃)	SD RAT	Symmetric Sprague Dawley	495.9g±25.25	4.60 mL	0.57 mL
	Human	Yeh-Schum SinglePath	70kg (Default) (EPA,1994)	3,300 mL (Default)	50 ml (Default)

② Inhalant Properties - Aerosol

Material	Particle density (g/cm ³)	Particle diameter (MMAD/GSD)	Particle aspect ratio	Inhalability Adjustment
Lanthanum Oxide (La ₂ O ₃)	6.51	0.54 μ m 2.00	1	USE
Neodymium Oxide (Nd ₂ O ₃)	7.24	0.27 μ m 1.75	1	USE

③ Exposure Condition

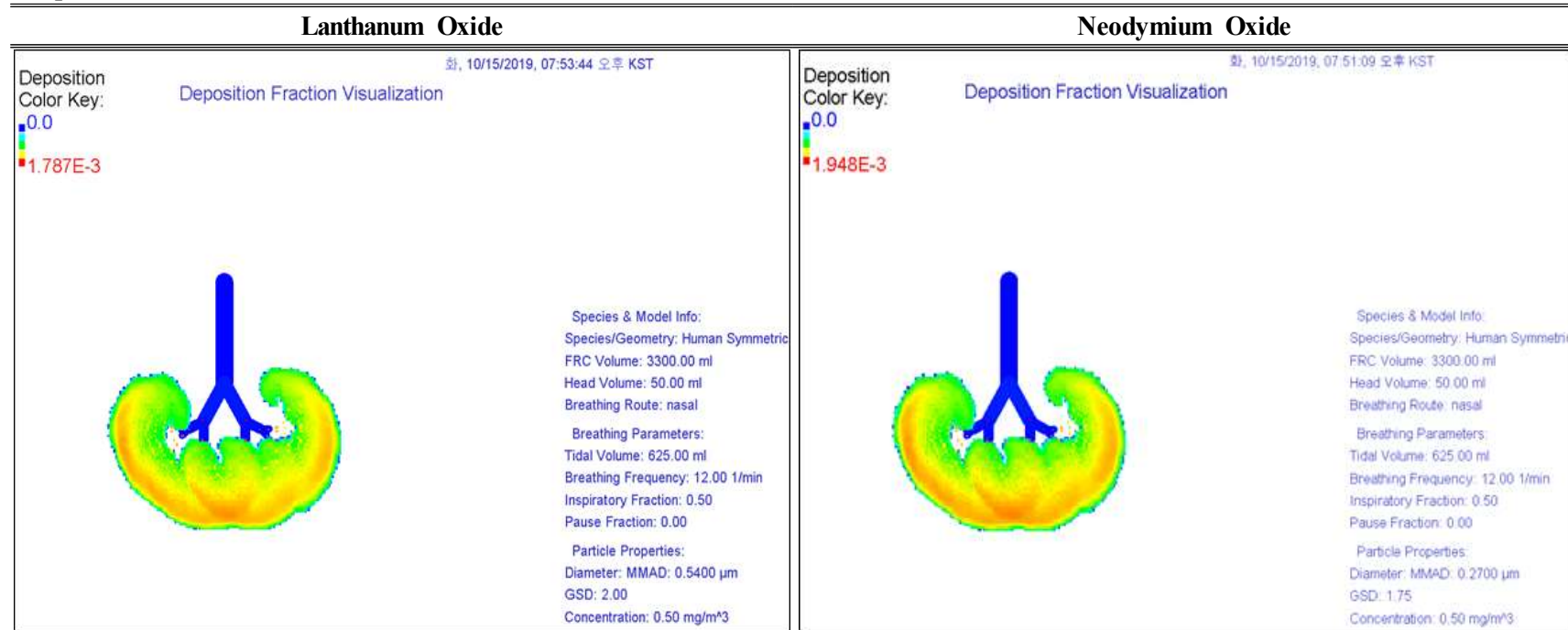
Material	Species	Gravity and Body Orientation	Aerosol Conc. (mg/m ³)	Breathing frequency (breaths/min)	Tidal Volume	Inspiratory Fraction
Lanthanum oxide (La ₂ O ₃)	SD RAT	981.0 cm/sec ² Upright	0.5	166 /min (Default, nose-only exposure) (Milleretal.,2013)	3.04 mL	0.5 (Default)
	Human		0.5	12 /min (Default) (ICRP,1994)	625 mL (Default) (ICRP,1994)	0.5 (Default)
Neodymium Oxide (Nd ₂ O ₃)	SD RAT		0.5	166 /min (Default, nose-only exposure) (Milleretal.,2013)	3.75 mL	0.5 (Default)
	Human		0.5	12 /min (Default) (ICRP,1994)	625 ml (Default) (ICRP,1994)	0.5 (Default)

④ Deposition/Clearance

Deposition, Clearance Setting	Lanthanum Oxide (La ₂ O ₃)	Neodymium Oxide (Nd ₂ O ₃)	Unit
Tracheal Mucous Velocity	1.9	5.5	mm/min
Fast Human Clearance Rate	0.02	0.02	1/days
Medium Human Clearance Rate	0.001	0.001	1/days
Slow Human Clearance Rate	0.0001	0.0001	1/days
Lymph Node Human Clearance Rate	0.00002	0.00002	1/days
Rat Clearance Parameter 'a'	0.03341	0.03341	
Rat Clearance Parameter 'b'	1.7759	1.7759	
Rat Clearance Parameter 'c'	0.3123	0.3123	
Rat Clearance Parameter 'd'	0.00071642	0.00071642	
Lymph Node Rat Clearance Rate	0.00105652	0.00105652	1/days
Number of Hours Per Day	6	6	
Number of Days Per Week	5	5	
Number of Weeks	1	1	
Max. Post-Exposure Days	0	0	

⑤ Deposition Fraction visualization

Deposition Fraction visualization



Appendix 2. BMD Data

① Results of Lanthanum Oxide (La_2O_3) BMD Modeling

No	Group	Parameter	Model Type	Model	BMD	BMDL	BMDU
1	28-day exposure	White Blood Cells ($10^3/\mu\text{L}$)	Continuous	Exponential 4 (CV-normal)	0.211	0.137	0.449
2	28-day exposure	Neutrophils ($10^3/\mu\text{L}$)	Continuous	Exponential 4 (CV-normal)	0.341	0.217	1.008
3	28-day exposure	Hemoglobin (g/dL)	Continuous	Exponential 5 (CV-normal)	1.779	0.516	2.391
4	28-day exposure	Chronic Alveolar Inflammation	Dichotomous	Dichotomous Hill	8.971	0.669	Infinity
5	Recovery	Left Lung per Body Weight (%)	Continuous	Hill (CV-normal)	0.240	0.146	0.450
6	Recovery	Lymphocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	Continuous	Exponential 4 (CV-normal)	0.589	0.304	Infinity
7	Recovery	Monocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	Continuous	Exponential 5 (CV-normal)	1.004	0.395	Infinity
8	Recovery	Alveolar Proteinosis	Dichotomous	Log-Logistic	0.165	0.073	0.987
9	Recovery	Chronic Alveolar Inflammation	Dichotomous	Weibull	9.334	2.283	10.274

② Results of Neodymium Oxide (Nd₂O₃) BMD Modeling

No	Group	Parameter	Model Type	Model	BMD	BMDL	BMDU
1	28-day exposure	Lymph node hilar - Infiltration, inflammatory cells, alveolar/perivascular	Dichotomous	Dichotomous Hill	9.870	0.735	Infinity
2	28-day exposure	Lung - Alveolar proteinosis	Dichotomous	Log-Logistic	11.964	1.651	Infinity
3	28-day exposure	Lung - Infiltration, inflammatory cells, alveolar/perivascular	Dichotomous	Weibull	9.542	2.331	10.503
4	Recovery	IL-6 (pg/mL)	Continuous	Polynomial Degree 3 (CV-normal)	3.740	2.784	8.181
5	Recovery	Lung - Alveolar proteinosis	Dichotomous	Multistage Degree 1	0.482	0.269	0.912
6	Recovery	Lymph node hilar - Aggregation, macrophages	Dichotomous	Log-Probit	2.220	0.362	4.693
7	Recovery	Lung - Hyperplasia/hypertrophy, alveolar type II cells	Dichotomous	Dichotomous Hill	9.870	0.679	Infinity
8	Recovery	Lung - Infiltration, inflammatory cells, alveolar/perivascular	Dichotomous	Log-Logistic	2.909	1.079	14.810

= ABSTRACT =

Suggested Inhalation Toxicity Reference Value (RfC)
for Lanthanum Oxide and Neodymium Oxide

Chan Hyuck Park
Graduate School of Public Health
Yonsei University

(Directed by Professor Jong-Uk Won, M.D., Dr.PH)

In this study, Reference Concentration(RfC) is proposed for Lanthanum Oxide and Neodymium Oxide for the establishment of exposure criteria.

For the RfC proposal, 28days repeated inhalation toxicity studies of nano-sized Lanthanum Oxide and Neodymium Oxide in male Sprague-Dawley rats were selected as the RfC calculation data which include LOAEL(0.5 mg/m^3) as POD.

Toxicological reference values were calculated by conventional methods. For example, RfC of US EPA, RfCw of KOSHA, DNEL of REACH TGD, ECETOC TRA. However, the reliability of the calculated RfC value was low, and three methods were proposed to increase the reliability.

First, the method of converting POD using RDDR calculation.

Second, the method to reduce UF by toxicokinetics about interspecies differences.

Third, the method to reduce UF about severity by presenting BMDL instead of LOAEL.

As a result of the application of the above three methods, the RfC of Lanthanum Oxide was calculated as $0.288 \mu\text{g/m}^3$, and the RfC of Neodymium Oxide was $1.529 \mu\text{g/m}^3$. And the calculated UFs of Lanthanum Oxide and Neodymium Oxide is 90.

Key words: RfC, BMD, MPPD, Uncertainty Factor, Lanthanum oxide, Neodymium Oxide